

REC'D 23 AUG 2004

WIPO

PCT

PCT/EP200 4 / 0 0 7 9 0 2

16 JUL 2004



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

BEST AVAILABLE COPY

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301899, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 6 de Agosto de 2003.

Madrid, 16 de Marzo de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)



2003

MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍAOficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301899

03 AGO -6 -9 :29

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE☐ SOLICITUD DIVISIONAL☐ CAMBIO DE MODALIDAD☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

N° SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

BIOIBÉRICA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A-08384190

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Pl. Francesc Macià, 7

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD Española

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 08029

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

VILA PAHÍ
VERGÉS MILANO
PÉREZ LÓPEZ

NOMBRE

FRANCISCO JAVIER
JOSEP
MONTERRAT

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

CÓDIGO

PAÍS
ES
ES
ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL☐ CONTRATO☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"Nuevo uso terapéutico de condroitín sulfato"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

SUGRAÑES MOLINE, Pedro - calle Provença, 304 - 08008 BARCELONA (España) - Agente 300-X

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N° DE PÁGINAS: 15☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN☒ N° DE REIVINDICACIONES: 9☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD☒ DIBUJOS. N° DE PÁGINAS: 1☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA☐ LISTA DE SECUENCIAS N° DE PÁGINAS:☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS☒ RESUMEN☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD☐ OTROS:☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Por mi compañero
E. Ferregüela Colón

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301899

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

"Nuevo uso terapéutico de condroitín sulfato".

La presente invención se refiere al uso de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, para el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica en un mamífero. Preferentemente el condroitín sulfato de sodio tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 20.000 daltons, y se administra por vía oral.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

P200301899

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

- 6 AGO. 2003

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

BIOIBÉRICA, S.A.

DOMICILIO Pl. Francesc Macià, 7 - 08029 BARCELONA

NACIONALIDAD Española

(72) INVENTOR (ES) Francisco Javier VILA PAHÍ, Josep VERGÉS MILANO y Montserrat PÉREZ LÓPEZ

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

"Nuevo uso terapéutico de condroitín sulfato"

(57) RESUMEN

"Nuevo uso terapéutico de condroitín sulfato".

La presente invención se refiere al uso de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartilago animal, para el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica en un mamífero. Preferentemente el condroitín sulfato de sodio tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 20.000 daltons, y se administra por vía oral.

DESCRIPCION

"NUEVO USO TERAPÉUTICO DE CONDROITÍN SULFATO"

5 Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere al uso de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, para el tratamiento o prevención de la psoriasis con afectación dérmica.

10 Antecedentes de la invención

La psoriasis con afectación dérmica presenta un gran polimorfismo clínico (E. Christophers, *Clin. Exp. Dermatol.* 26(4), 314-320 (2001)). Clínicamente la lesión cutánea se manifiesta en forma de placa eritematosa de bordes netos, cubierta por escamas gruesas, blanquecinas, de aspecto céreo, que se distribuyen preferentemente por zonas de extensión. Se caracteriza por una proliferación de los queratinocitos epidérmicos y un fallo de la maduración de éstas células en la formación de la queratina normal. Afecta al 2% de la población blanca en algún momento de su vida y existen importantes diferencias entre distintos grupos étnicos. En Europa, la prevalencia varía del 1,5% en Croacia, al 4,8% en Noruega. La evolución de la enfermedad es impredecible y se ha demostrado que afecta intensamente a la calidad de vida del paciente (S.R. Rapp *et al.*, *Br. J. Dermatol.* 145, 610-616 (2001)).

La causa exacta de la psoriasis con afectación dérmica es desconocida. Parece que, sobre una cierta predisposición genética, actuarían factores exógenos que harían que la enfermedad se manifestase o rebrotara. Entre estos se encuentran: los traumatismos; las infecciones estreptocócicas; alteraciones endocrinas como pubertad, menopausia, postparto, tratamiento estrogénico; factores metabólicos como hipocalcemia o diálisis; factores psicógenos como el estrés o el alcoholismo y fármacos (corticoesteroides sistémicos, aspirina, penicilina, nistatina, antiinflamatorios no esteroídicos o AINEs, etc.). Además, la interrupción de corticoesteroides puede desencadenar un nuevo brote de psoriasis.

La psoriasis con afectación dérmica es una enfermedad crónica que no tiene un tratamiento definitivo. El tratamiento médico actual depende del tipo de lesión, localización y edad del paciente (R. Gniadecki *et al.*, *Acta Derm. Venereol.* 82, 401-410 (2002)). Resaltaremos las siguientes posibilidades terapéuticas:

Los corticoides tópicos tienen acciones antiinflamatorias, antiproliferativas, inmunosupresoras y vasoconstrictoras. Los efectos secundarios cutáneos son estrías, atrofia cutánea, equimosis, dermatitis perioral, rosácea, acné, dermatitis alérgica de contacto, retrasos de curación de heridas, hipertrichosis, glaucoma, foliculitis, miliaria e hipopigmentación, entre otros. Los corticoides sistémicos están permitidos en casos de psoriasis graves.

El ditranol (antralina) es eficaz en el tratamiento de la psoriasis pero debe ser utilizado con precaución ya que tiene dos desventajas importantes. La primera es que produce una tinción púrpura en las ropas y en la piel que rodea a las lesiones psoriásicas. La segunda es que es un irritante de la piel no afectada y, si se utiliza a una excesiva potencia, producirá dolor, eritema y formación de vesículas.

Las preparaciones con alquitrán de hulla actualmente se utilizan mucho menos. Su principal problema radica en que tienen un fuerte olor y además son muy sucias.

El calcipotriol es un análogo de la vitamina D (C.M. Popescu *et al.*, *Arch. Dermatol.* 136(12), 1547-1549 (2000)) que presenta como ventajas, respecto a otras preparaciones tópicas, su facilidad de uso y su carencia de efectos sobre el colágeno dérmico. Sin embargo, aunque el calcipotriol tiene propiedades antipsoriásicas, no blanquea totalmente las lesiones, y en algunos pacientes no aporta ningún beneficio.

La fototerapia se realiza irradiando la piel con radiación ultravioleta de rango medio (UVB). La desventaja de este tratamiento es que necesita tiempo y los pacientes tienen que acudir a centros especializados.

La fotoquimioterapia (PUVA) (tópica o sistémica) consiste en el uso tópico o sistémico de un fotosensibilizante (8-MOP), con posterior irradiación de la piel con UVA. Este tratamiento es eficaz, pero debería reservarse para psoriasis en placas muy extendidas o aquellas que relapsan rápidamente después de tratamientos tópicos.

La acitretina es un retinoide que muestra efectos beneficiosos en la psoriasis. Los efectos secundarios incluyen queratitis y xerodermia y su uso prolongado puede provocar hiperostosis y cierre de metáfisis en niños y calcificación de ligamentos en adultos. Es frecuente la hipertrigliceridemia.

El metotrexato es un medicamento eficaz para tratar la psoriasis (B. Kumar *et al.*, *Int. J. Dermatol.* 41(7), 444-448 (2002)). No obstante, una proporción de pacientes desarrolla sensación de náusea y letargo 48 horas después de ser administrada la dosis. Como efectos secundarios principales figuran la ulceración gastrointestinal y la depresión de la médula ósea, entre otros. Además, este compuesto es hepatotóxico y puede causar fibrosis hepática, particularmente después de tratamientos prolongados.

La ciclosporina es el primer medicamento utilizado en psoriasis basado en conocimientos de patogénesis de la enfermedad más que empíricos (W.P. Gulliver, *Cutis* 66(5), 365-369 (2000)). Aunque es eficaz para curar la psoriasis, los efectos secundarios más graves incluyen hipertensión y nefrotoxicidad y, por este motivo, es preciso monitorizar con cuidado, particularmente, la función renal.

Los glicosaminoglicanos son biomoléculas poliméricas de elevado peso molecular que se encuentran fundamentalmente en los organismos vivos, donde desarrollan diferentes funciones fisiológicas.

El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano sulfatado con una estructura polimérica caracterizada por una unidad de un disacárido que se repite, constituida por *N*-acetilgalactosamina y ácido glucurónico. La mayoría de los residuos de *N*-acetilgalactosamina están sulfatados.

El condroitín sulfato que procede del tejido cartilaginoso se encuentra principalmente en dos formas isoméricas que difieren en la posición del grupo sulfato presente en el residuo de *N*-acetilgalactosamina. El condroitín 4-sulfato (condroitín sulfato A) que contiene principalmente la unidad de disacárido [\rightarrow 4)-*O*-(β -D-ácido glucopiranosilurónico)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-*N*-acetamido-2-deoxi- β -D-galactopiranosil-4-sulfato)-(1 \rightarrow] y el condroitín 6-sulfato (condroitín sulfato C), que contiene la unidad de disacárido [\rightarrow 4)-*O*-(β -D-ácido glucopiranosilurónico)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-*N*-acetamido-2-deoxi- β -D-galactopiranosil-6-sulfato)-(1 \rightarrow].

Cuando en la memoria de la presente invención se habla de condroitín sulfato, se refiere al condroitín 4-sulfato, condroitín 6-sulfato, condroitín sulfato con algunas de las unidades de disacárido que se repite no sulfatadas, condroitín sulfato con algunas de las unidades de disacárido que se repite polisulfatadas, condroitín sulfato con la unidad de disacárido que se repite polisulfatada, y a las mezclas de ellos.

Se ha descrito el uso de condroitín sulfato para tratar diversas enfermedades, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (M. Morrison *et al.* US 3895106), sin embargo, el uso más extendido del condroitín sulfato es en el tratamiento de la artrosis (osteoartritis), la cual se caracteriza por una disfunción de la articulación, con disminución y pérdida de cartílago (M.G. Lequesne, *Rev. Rhum. Eng. Ed.*, 61, 69-73 (1994), P. Morreale *et al.*, *J. Rheumatology* 23, 1385-1391 (1996) y G. Verbruggen *et al.*, *Osteoarthritis Cart.*, 6 (Supplement A), 37-38 (1998)).

El condroitín sulfato que se utiliza comúnmente en terapia se encuentra en forma de sal de sodio.

O. Olsen *et al.* (WO 01/83707) dan a conocer un procedimiento para producir fracciones antiangiogénicas, antiinflamatorias, lisozímicas y/o anticolagenolíticas y/o colágeno y/o condroitín sulfato a partir de condrocitos cultivados *in vitro*. En la solicitud de patente se reivindica un procedimiento para tratar o prevenir la psoriasis utilizando condroitín sulfato obtenible a partir de condrocitos cultivados *in vitro*, pero en dicha solicitud de patente no se describe cómo extraer dicho condroitín sulfato y por lo tanto no se menciona nada acerca de las características y actividad del mismo.

Es conocido que la estructura de un condroitín sulfato varía dependiendo de la especie animal, del tejido del que procede y del procedimiento de obtención.

Es conocido también (M. Morrison *et al.* US 3895106) que las diferencias en la actividad de diferentes condroitín sulfatos pueden ser debidas tanto a diferencias en el procedimiento de obtención como a la utilización de diferente material de partida.

De hecho, O. Olsen *et al.* (WO 01/83707) consideran el condroitín sulfato obtenible a partir de condrocitos cultivados, como producto nuevo, ya que la reivindicación es de tipo "product by process" (producto nuevo definible y reivindicable por su procedimiento de obtención).

Hasta el momento no se ha encontrado descrito el uso de condroitín sulfato, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, en el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica.

Por todo lo dicho se desprende que el proporcionar un fármaco útil en el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica, sin los inconvenientes o efectos

secundarios de las terapias actuales, es todavía un problema importante de la terapéutica.

Explicación de la invención

5 Inesperadamente, se ha observado que el condroitín sulfato, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, es útil en el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica. Así pues, la presente invención se refiere al uso de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la psoriasis con afectación dérmica en un mamífero.

10 En una realización preferida el cartílago animal es cartílago bovino, porcino o de peces cartilaginosos.

En una realización más preferida el condroitín sulfato de metal alcalino es condroitín sulfato de sodio.

15 Más preferido es el condroitín sulfato de sodio que tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 40.000 daltons.

Igualmente, más preferido es el condroitín sulfato de sodio que tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 20.000 daltons.

20 En una realización aún más preferida el condroitín sulfato de sodio que tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 20.000 daltons, tiene un contenido en azufre comprendido entre el 5% y el 7% peso/peso, sobre base anhidra.

En una realización especialmente preferida el medicamento se adapta para administración oral, que comprende de 200 a 3.000 mg de condroitín sulfato de sodio por día.

25 Igualmente, en una realización especialmente preferida el medicamento se adapta para administración tópica.

El condroitín sulfato se puede obtener a partir de tejidos cartilaginosos de animales, tales como tráqueas de ganado bovino o porcino y esqueleto cartilaginoso de tiburón.

30 El condroitín sulfato de sodio puede prepararse siguiendo procedimientos descritos en la literatura (A. D. Nusimovich y F. J. Vila, ES 547769).

Las otras sales alcalinas y alcalinotérreas se pueden obtener a partir de condroitín sulfato de sodio mediante el procedimiento de intercambio de sodio por el catión correspondiente, siguiendo procedimientos químicos convencionales.

Para utilizar en el tratamiento o prevención de la psoriasis con afectación dérmica, el condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo de la presente invención se formula en composiciones farmacéuticas adecuadas, recurriendo a técnicas y excipientes convencionales, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Science Handboock, Mack Pub. Co., N.Y., USA.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al paciente en dosis requeridas. La administración de las composiciones puede efectuarse por diferentes vías, por ejemplo, oral, intravenosa, intraperitoneal, intraarticular, subcutánea, intramuscular, tópica, intradermal o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, dependiendo dicha cantidad de muchos factores, como por ejemplo, el estado físico del paciente, edad, sexo, compuesto particular, vía de administración y de otros factores bien conocidos en la técnica. Además, se entenderá que dicha dosificación de compuesto activo puede administrarse en unidades de dosis única o múltiple para proporcionar los efectos terapéuticos deseados. Si se desea, pueden emplearse otros agentes terapéuticos junto con los proporcionados por la presente invención.

El condroitín sulfato de la invención se administra preferiblemente al paciente por medio de un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos son bien conocidos en la técnica y generalmente estarán en forma sólida o líquida. Entre las preparaciones farmacéuticas en forma sólida que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención se incluyen polvos, minigránulos (pellets), comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, supositorios y otras formas galénicas sólidas. Entre las preparaciones en forma líquida se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, microesferas y nanopartículas. Se contemplan también las preparaciones de formas sólidas que se desean convertir, inmediatamente antes de ser utilizadas, en preparaciones en forma líquida para la administración por vía oral, parenteral o intraarticular. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Una ventaja que puede ser obtenida con la invención en comparación con el uso de otras terapias en el tratamiento de la psoriasis con afectación dérmica, radica en que, el condroitín sulfato está desprovisto de efectos perjudiciales a nivel gá-

trico, hepático y renal, y su uso puede mantenerse durante años sin efectos secundarios.

Otra ventaja de utilizar el condroitín sulfato que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, radica en la facilidad de preparación de dicho condroitín sulfato a partir de un material asequible como es el cartílago animal, siguiendo un procedimiento bien establecido en la bibliografía. La obtención de un condroitín sulfato alternativo mediante cultivo de condrocitos *in vitro* sería económicamente inviable, debido a la gran cantidad de colonias de condrocitos que serían necesarias para aislar una pequeña cantidad de condroitín sulfato.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una imagen representativa de un corte longitudinal de una biopsia dérmica correspondiente a un paciente psoriásico antes del tratamiento con condroitín sulfato (pre-tratamiento); y

la Figura 2 corresponde a un corte longitudinal de una biopsia dérmica correspondiente al mismo paciente de la Figura 1 después del tratamiento con condroitín sulfato (post-tratamiento). La tinción por hematoxilina-eosina evidencia la reducción de la hiperplasia epidérmica y tortuosidad vascular causada por el tratamiento con condroitín sulfato.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no representan una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Comprimidos

Los comprimidos se prepararon siguiendo procedimientos convencionales.

Fórmula por comprimido:

Condroitín sulfato de sodio (13.000 – 18.000 daltons)	400,0 mg
Avicel PH 200	292,0 mg
Aerosil 200	1,0 mg
Estearato magnésico polvo	7,0 mg

Ejemplo 2: Estudio en pacientes psoriásicos tratados con condroitín sulfato

Metodología. Descripción del estudio

El estudio se realizó en 11 pacientes psoriásicos a los que se administró diariamente por vía oral 800 mg de condroitín sulfato (dos comprimidos del Ejemplo 1, al día), durante un período de 2 meses. Los parámetros determinados al principio y al final del tratamiento fueron los siguientes:

- 1.- Valoración clínica de las lesiones dérmicas
- 2.- Análisis histopatológico de las biopsias dérmicas

10 1.- Valoración clínica de las lesiones dérmicas

Básicamente, el proceso que ocurre en la piel en el caso de la psoriasis y el efecto que se observó tras la administración de condroitín sulfato es el siguiente:

- A) En los pacientes psoriásicos, la piel en las lesiones se vuelve más gruesa por el gran aumento del número de células de la epidermis. La renovación de las células externas de la piel (epidermis) se produce en 4 días, en lugar de los 25-30 días habituales (siete veces más rápido), por ello se acumulan las capas de piel muerta, que se desprenden en forma de escamas.

Tras la administración de condroitín sulfato, las biopsias examinadas mostraban una disminución de la hiperqueratosis, es decir, disminuyó el número de queratinocitos o células de la piel que provocan las placas características de la psoriasis. Se observó una mejoría general en la descamación de las lesiones.

- B) En los pacientes afectados de psoriasis, las células de la piel no maduran y no protegen adecuadamente, perdiéndose humedad por las lesiones.

Tras la administración de condroitín sulfato, se observó un aumento espectacular en la hidratación de las lesiones.

- C) La piel de los pacientes afectados de psoriasis presenta unos capilares más gruesos y largos que la piel normal, enredados sobre sí mismos, y la sangre fluye en más cantidad, por ello las placas aparecen enrojecidas. La piel está inflamada y aumenta el número de células del sistema inmunitario.

Tras la administración de condroitín sulfato, algunos de los pacientes describieron una disminución en el enrojecimiento y en la sensación de ardor que se produce en la lesión.

2.- Estudio histológico - anatomopatológico

Se realizó el análisis histopatológico de 22 biopsias dérmicas correspondientes a los 11 pacientes psoriásicos antes y después del tratamiento con condroitín sulfato.

Parámetros evaluados:

Variables cuantitativas

Se midieron el espesor total de la epidermis, el espesor máximo desde la capa basal hasta el inicio de la capa córnea y el espesor máximo de la capa córnea. También se determinó el número de células en ciclo de proliferación.

Se compararon las cifras pre y post-tratamiento para cada paciente, estableciéndose para cada variable una cifra porcentual de reducción o aumento del espesor tras la administración del tratamiento.

Variables semicuantitativas

Se determinó el grado de actividad de la psoriasis basándose en sus claves diagnósticas (hiperplasia epidérmica o acantosis, paraqueratosis, exocitosis neutrofílica y tortuosidad de capilares de la dermis papilar). Se establecieron cuatro grados distintos (0, 1, 2 y 3) y se evaluaron las diferencias pre y post-tratamiento.

Variables cualitativas

Se determinó la presencia de ortoqueratosis (queratinización normal de la piel) o paraqueratosis (queratinización anormal de la piel) en las biopsias dérmicas.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante un análisis de varianza (ANOVA), considerando significativas las diferencias que presentaban una p menor de 0,05.

Resultados:

Espesor de la epidermis

En las tres variables estudiadas (espesor epidérmico total, espesor máximo desde la capa basal hasta el inicio de la capa córnea y espesor máximo de la capa córnea) se observó una evidente disminución del espesor en la mayoría de los pacientes, siendo el máximo porcentaje de disminución del 61, 69 y 62%, respectiva-

- mente (ver Tablas 1, 2 y 3). La disminución media fue mayor en el espesor epidérmico total y en el espesor desde la capa basal hasta el inicio de la capa córnea (30%) que en el espesor de la capa córnea (15%). Por tanto, el aumento del espesor de la epidermis que presentan los pacientes psoriásicos debido a un mayor número de queratinocitos o células de la epidermis, se redujo notablemente por el tratamiento con condroitín sulfato (ver Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Espesor máximo epidérmico (*p < 0,05)

Paciente	Pre-tratamiento (μm)	Post-tratamiento (μm)	% Diferencia
1	440	200	-55 %
2	480	220	-54 %
3	396	156	-61 %
4	300	192	-36 %
5	300	164	-45 %
6	496	440	-11 %
7	324	320	-1 %
8	316	352	-11 %
9	440	268	-39 %
10	496	400	-19 %
11	372	356	-4 %
MEDIA % DISMINUCIÓN			-29 %*

Tabla 2. Espesor máximo basal-córnea (*p < 0,05)

Paciente	Pre-tratamiento (μm)	Post-tratamiento (μm)	% Diferencia
1	400	144	-64 %
2	360	180	-50 %
3	340	104	-69 %
4	264	152	-42 %
5	260	128	-51 %
6	392	344	-12 %
7	196	200	-2 %
8	200	216	-8 %
9	340	204	-40 %
10	336	300	-11 %
11	332	288	-13 %
MEDIA % DISMINUCIÓN			-31 %*

Tabla 3. Espesor máximo córnea (*p < 0,05)

Paciente	Pre-tratamiento (μm)	Post-tratamiento (μm)	% Diferencia
1	60	52	-13 %
2	156	60	-62 %
3	64	40	-38 %
4	32	28	-13 %
5	100	40	-60 %
6	100	84	-16 %
7	68	132	+ 94 %
8	124	108	-10 %
9	140	70	-50 %
10	160	160	0
11	82	84	-2 %
MEDIA % DISMINUCIÓN			-15 %*

La medición del espesor epidérmico total varió entre 300 μm y 496 μm antes del tratamiento (pre) y entre 156 μm y 400 μm después del mismo (post) (ver Tabla 1). El espesor máximo basal-córnea varió entre 196 μm y 400 μm (pre) y entre 104 μm y 344 μm (post) (ver Tabla 2). El espesor máximo de la capa córnea varió entre 32 μm y 160 μm (pre) y entre 28 μm y 160 μm (post) (ver Tabla 3).

Índice de proliferación celular

Tal y como se observa en la Tabla 4, los resultados revelaron que el tratamiento con condroitín sulfato redujo el número de células (queratinocitos) en ciclo de proliferación, siendo el valor medio una disminución de un 28%. Por consiguiente, el elevado número de queratinocitos en división que caracteriza las placas psoriásicas disminuyó con la administración de condroitín sulfato.

Tabla 4. Índice de proliferación (*p < 0,05)

Paciente	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	% Diferencia
1	36	11	-69 %
2	30	24	-20 %
3	23	6	-74 %
4	29	21	-28 %
5	17	---	---
6	33	26	-21 %
7	37	20	-46 %
8	38	35	-8 %
9	45	36	-20 %
10	33	32	-3 %
11	35	40	-14 %
MEDIA % DISMINUCIÓN			-28 %*

Grado de actividad de la psoriasis

En la Tabla 5 se detallan las diferencias encontradas en el grado de actividad de la psoriasis, las cuales fueron también muy notables.

Tabla 5. Grado de psoriasis (*p < 0,05)

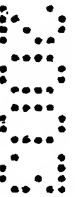
Paciente	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Diferencia
1	2	0	-2
2	2	0,5	-1,5
3	2	0	-2
4	1	1	0
5	2	1	-1
6	3	2	-1
7	1	1	0
8	2	2	0
9	2	1	-1
10	2	1,5	-0,5
11	0,5	0	-0,5
MEDIA DISMINUCIÓN			-0,7*

Presencia de ortoqueratosis o paraqueratosis

- 5 Al inicio del tratamiento 9 pacientes presentaban extensa paraqueratosis (PK, queratinización anormal de la piel) y 2 pacientes mostraban una queratinización ortoqueratótica (OK, queratinización normal de la piel) predominante con áreas focales de PK. Al finalizar el tratamiento con condroitín sulfato, en 6 de esos 9 casos descritos con PK inicial, se observó OK predominante con focal PK (ver Tabla 6).

Tabla 6. Ortoqueratosis (OK) / Paraqueratosis (PK)

Paciente	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Diferencia
1	PK	OK	Sí
2	PK	OK	Sí
3	PK	OK	Sí
4	PK	OK	Sí
5	PK	PK	No
6	PK	PK	No
7	OK	OK	No
8	PK	PK	No
9	PK	OK	Sí
10	PK	OK	Sí
11	OK	OK	No

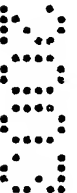


Conclusiones

Los 11 pacientes psoriásicos tratados con condroitín sulfato (800 mg/día) durante 2 meses presentaron una mejoría espectacular de sus lesiones dérmicas a nivel clínico en un 100% de los casos. Los resultados del estudio histopatológico de las biopsias revelaron una mejoría en los distintos parámetros determinados en un 70% de los pacientes. Concretamente, se observó una disminución del espesor de la epidermis, así como una reducción en el índice de proliferación celular de los queratinocitos o células de la piel. El grado de actividad de la psoriasis también disminuyó. Es importante destacar que, a nivel histológico, el 30% restante de los pacientes no empeoraron con el tratamiento con condroitín sulfato.

Dichos efectos de condroitín sulfato observados en pacientes psoriásicos se corroboraron con la valoración de los mismos pacientes, la cual fue también muy positiva y satisfactoria.

Por tanto, se puede concluir que, en pacientes afectos de psoriasis, la administración por vía oral de 800 mg/día de condroitín sulfato mejora de manera considerable las lesiones dérmicas producidas por dicha enfermedad, con un excelente perfil de seguridad.



REIVINDICACIONES

1.- Uso de condroitín sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, que proviene de una hidrólisis enzimática de cartílago animal, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la psoriasis con afectación dérmica en un mamífero.

2.- Uso según la reivindicación 1, en el que el cartílago animal es cartílago bovino, porcino o de peces cartilaginosos.

3.- Uso según la reivindicación 2, en el que el condroitín sulfato de metal alcalino es condroitín sulfato de sodio.

4.- Uso según la reivindicación 3, en el que el condroitín sulfato de sodio tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 40.000 daltons.

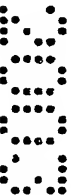
5.- Uso según la reivindicación 3, en el que el condroitín sulfato de sodio tiene un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 20.000 daltons.

6.- Uso según la reivindicación 5, en el que el condroitín sulfato de sodio tiene un contenido en azufre comprendido entre el 5% y el 7% peso/peso, sobre base anhidra.

7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medicamento se adapta para administración oral.

8.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medicamento se adapta para administración tópica.

9.- Uso según la reivindicación 7, en el que la administración oral comprende de 200 a 3.000 mg de condroitín sulfato de sodio por día.



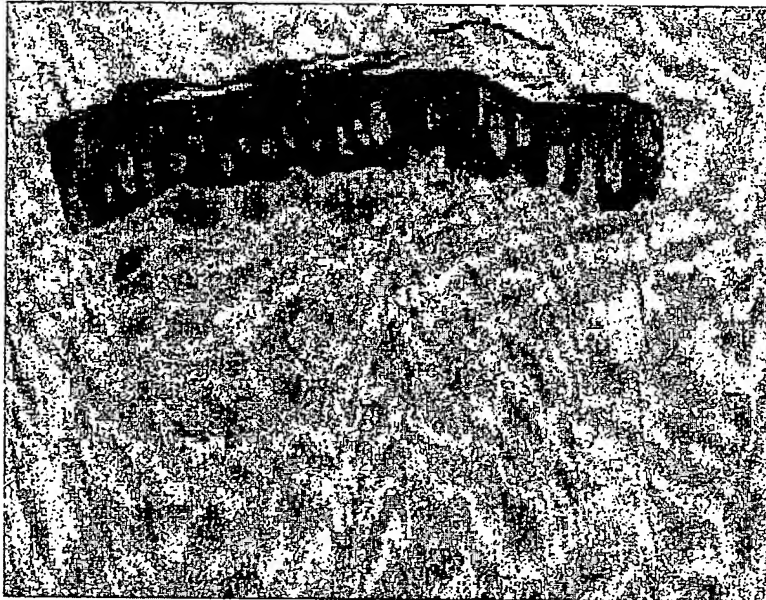


FIGURA 1

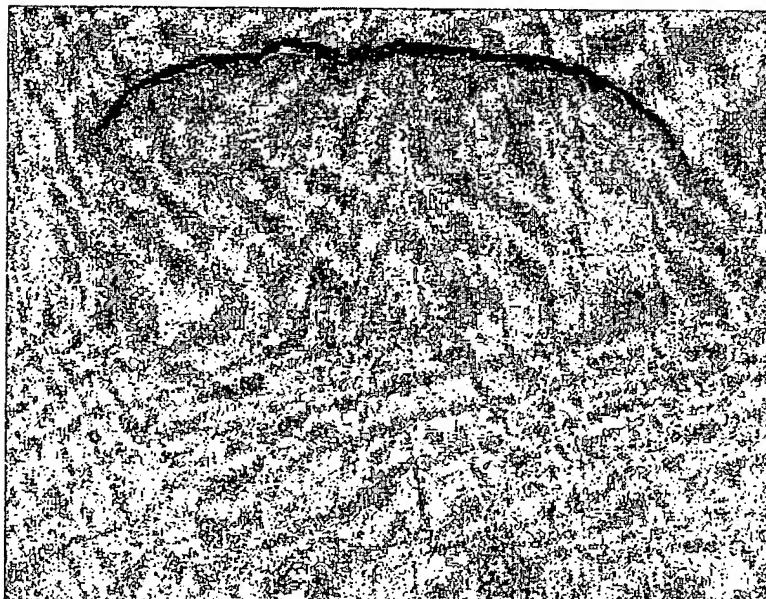


FIGURA 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.